



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, sekt för virolog

Kattpest

Kliniskt uttryck och immunoprofylax

Lovisa Staaf Hästö

*Uppsala
2015*

Kandidatarbete 15 hp inom veterinärprogrammet

Kattpest – kliniskt uttryck och immunoprophylax

Feline Panleukopenia – clinical signs and immunoprophylaxis

Lovisa Staaf Hästö

Handledare: Mikael Berg, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, sekt för virologi.

Examinator: Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Kandidatarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grund nivå, G2E

Kurskod: EX0700

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2015

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen / Sveriges lantbruksuniversitet,
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Delnummer i serie: 2015:02

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: kattpest, kliniskt uttryck, immunoprophylax

Key words: feline panleukopenia, clinical symptoms, immunoprophylaxis

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, sekt för virologi.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning.....	1
Summary.....	2
Inledning.....	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt	4
Virologi.....	4
Patogenes.....	4
<i>Infektion hos katter äldre än sex veckor</i>	4
<i>Fetal och neonatal infektion</i>	5
Kliniska symptom.....	6
<i>Infektion hos katter äldre än sex veckor</i>	6
<i>Fetal och neonatal infektion</i>	6
Immunoprofylax	6
<i>Maternell immunitet</i>	6
<i>Aktiv immunitet</i>	8
<i>Passiv immunitet</i>	10
<i>Immunosupprimerade individer</i>	10
Diagnostik	11
Behandling.....	11
Prognos	12
Diskussion.....	12
Slutsats.....	14
Litteraturförteckning.....	15

SAMMANFATTNING

Kattpest är sjukdom orsakat av felint panleukopenivirus (FPV), vilket är ett smittoämne som regelbundet ger upphov till sjukdomsutbrott både inom Sverige och i övriga världen. Sjukdomen drabbar främst unga individer där en mortalitet över 90 % kan observeras. Gällande fetal och neonatal infektion har FPV en affinitet för nervceller och infektionen ger klassiskt upphov till cerebellär hypoplasia. Infektionen yttrar sig med neurologiska symptom som ataxi, hypermetriska rörelser, inkordination, tremor och blindhet. Gällande adulta individer påvisar FPV istället en affinitet för celler i benmärg, gastrointestinalkanal och lymfoid vävnad, vilket inducerar immunosuppression, panleukopeni och segmentell enterit. Vanligen uppstår en akut infektion med feber, depression och anorexi. Initialt kan kräkning observeras vilket sedan övergår i mukus innehållande och hemorragisk diarré. Sjukdomen kan dock även yttra sig per akut med plötslig död till följd av septisk chock, dehydrering och hypotermi.

Vaccinering kan antingen ske med avdödat eller levande vaccin men vanligen nyttjas det sistnämnda till följd av dess produktion av långlivade och höga antikroppstitrar. Levande vaccin inducerar dessutom ett cellmedierat Th1-svar som efterliknar naturlig infektion, vilket är fördelaktigt gällande utvecklandet av ett korrekt anpassat immunsvär. En aspekt som kan interferera med vaccinering är den maternella immuniteten (MDA) som överförs från moder till unge via colostrum. MDA bidrar med en skyddande immunitet under kattens första tid i livet men avtar när kattungen är 6-8 veckor gammal. Under en kritisk period efter detta kan MDA dock fortfarande interferera med vaccinering trots brist på fullständigt immunologiskt skydd mot smitta och klinisk sjukdom. Ett centralt problem gällande kattpest utgörs därför av att hitta en optimal tid för vaccinering för att göra den kritiska tiden så kort som möjligt men samtidigt skapa ett effektivt immunologiskt skydd.

För att förkorta den kritiska tiden för infektion med FPV kan användningen av olika former av passiv immunisering nyttjas. Detta kan utgöras av interferoner, immunserum innehållande blod från donatorkatter och antiserum innehållande antikroppar mot FPV. Dessa alternativ erbjuder dock endast kortvarigt immunologiskt skydd mot klinisk sjukdom och bör därför alltid efterföljas av vaccinering. Ytterligare en faktor som kan interferera med vaccinering är immunosuppression som kan hämma utvecklingen av ett korrekt immunsvär eller i kombination med vaccinering resultera i klinisk sjukdom. Detta är därför ytterligare en aspekt som bör övervägas i samband med immunoprophylax mot kattpest.

SUMMARY

Feline panleukopenia is a serious disease caused by Feline Panleukopenia Virus (FPV), which is an infectious agent that regularly causes disease in Sweden and throughout the world. The disease mainly affects young individuals which demonstrate a mortality rate above 90 %. Regarding foetal and neonatal infections FPV has an affinity for neuronal cells and classically causes cerebellar hypoplasia. Infection is expressed via neuronal symptoms such as ataxia, hypermetric movement, incoordination, tremor and blindness. Regarding adult infection FPV has an affinity for cells in lymphoid tissue, bone marrow and in gastrointestinal cells. Infection in adults causes immunosuppression, panleukopenia and segmental enteritis. Most commonly the infection is acute with symptoms such as fever, depression and anorexia. Vomiting can be seen initially and develop on to diarrhoea containing blood and mucus. The infection can however also be peracute with sudden death following septic shock, dehydration and hypothermia.

Both modified live vaccine (MLV) and inactivated vaccine can be used to prevent infection of FPV but normally the latter is used due to its production of high and long lived antibody titres. MLV also induces a cell mediated Th1 response and shows great similarity to natural infections, which stimulates the development of a correct immune response. One aspect that can interfere with vaccination is maternal immunity (MDA) which is transferred from mother to kitten through colostrum. MDA provides essential protective immunity after birth but declines when the kitten is about 6-8 weeks old. During a critical period MDA remains in high enough levels to interfere with vaccination without providing sufficient immunological protection. A key issue regarding feline panleukopenia therefore involves finding the optimal time for vaccination, in order to induce immunological protection but still minimise the critical time for infection of FPV.

In order to minimise the critical time for infection it is possible to use different types of passive immunisation such as interferons, immune serum containing blood from donor cats and antiserum containing antibodies against FPV. This offers a short-term immunity and should therefore always be followed by vaccination. Another factor that can interfere with vaccination is immunosuppression which can inhibit the development of a correct immune response or even result in clinical disease when combined with vaccination. This aspect should therefore also be considered when performing immunoprophylaxis against feline panleukopenia.

INLEDNING

Kattpest är en allvarlig och smittsam sjukdom som regelbundet förekommer på kattdjur i Sverige och övriga världen. Utbrott förekommer främst i regioner med högt smittryck och stor förekomst av ovaccinerade katter (Sveriges veterinärmedicinska sällskap & Sveriges veterinärmedicinska anstalt, 2003). Kattpest orsakas av felint panleukopenivirus (FPV) vilket är ett enkelsträngat, sfäriskt och icke-höljeförsett DNA-virus som ingår i familjen Parvoviridae. Viruset infekterar snabbt delande celler vilket hos adulta individer utgörs av celler i benmärg, gastrointestinalkanal och lymfoid vävnad (Lamm & Rezabek, 2008). Vid fetala och neonatala infektioner sker istället den huvudsakliga replikationen i nervceller (Steutzer & Hartmann, 2014). Infektion av FPV ger främst upphov till klinisk sjukdom hos kattungar där en mortalitet över 90 % observeras. Kattungar kan dock inta maternella antikroppar (MDA) via colostrum vilket inducerar en skyddande immunitet den första tiden av kattungens liv. Colostrum tillför ett essentiellt immunologiskt skydd mot infektion av FPV men tillför också nackdelen att kunna interferera med utvecklingen av aktiv immunitet via vaccinering. I takt med att MDA avtar induceras därmed en kritisk period där det immunologiska skyddet är otillräckligt för att skydda mot smitta och klinisk sjukdom, men MDA fortfarande förhindrar en effektiv serokonvertering vid vaccinering. Ett mycket aktuellt problem berörande kattpest utgörs därför av att finna en optimal tid för vaccinering, både för att skapa en effektiv serokonvertering men också undvika sjukdomsutbrott med efterföljande smittspredning (Truyen *et al.*, 2009).

Kattpest är och förblir aktuell i den svenska kattpopulationen med återkommande sjukdomsutbrott och svårigheter med att skapa effektiv serokonvertering vid vaccinering. Förståelsen av hur sjukdomen motverkas och hanteras på ett optimalt sätt är därför av stor vikt. Detta arbete fokuserar på att beskriva skillnader i kliniskt uttryck av adult respektive fetal och neonatal infektion av FPV. Dessutom behandlas immunoprophylax och hur vaccinering kan påverkas av faktorer som maternell immunitet och immunosuppression.

MATERIAL OCH METODER

Vid informationssökningen till denna uppsats användes främst databaserna Web of Science, PubMed och Scopus. Sökord var: "Feline Panleukopenia", "Feline parvovirus" och "Feline Panleukopenia" AND (vaccine OR vaccination OR prophylax). På samtliga databaser gav dessa sökord upphov till många träffar, men endast ett fåtal av dessa träffar vara relevanta för denna litteraturstudie. Dessa referenser sparades och utifrån de aktuella artiklarnas referenslistor påträffades ytterligare artiklar till arbetet. Då kunskapen om sjukdomen är omfattande avgränsades arbetet till frågeställningar berörande kliniskt uttryck och immunoprophylax.

LITTERATURÖVERSIKT

Virologi

Felint panleukopenivirus (FPV) ingår i genus parvovirus och familjen Parvoviridae (Parrish, 1995). I samma genus ingår även hundens parvovirus (CPV) som påvisar ett nära släktskap med FPV, vilket resulterar i att dessa betraktas som en enda taxonomisk enhet. FPV infekterar domesticerade katter men även andra Felidae samt arter ur familjerna Mustelidae, Procyonidae och Viverridae vilka inkluderar tvättbjörnar, kattfrett, rävar och minkar (Steutzer & Hartmann, 2014). Parvovirus har ett linjärt enkelsträngat DNA-genom på 5000 baser och en partikelstorlek på 20 nm (Truyen & Parrish, 2013). Viruset innehåller huvudsakligen två promotorer som uttrycker icke strukturella proteiner (NS) i form av NS1 och NS2 och virionproteiner (VP) på kapsiden i form av VP1 (10 %) och VP2 (90 %) (Parrish, 1995). Virusreplikationen sker med hjälp av cellulära DNA-polymeraser som syntetiserar virusets komplementära DNA-sträng (Truyen *et al.*, 2009). Replikationen regleras till stor del av NS1 som styr inbindningen av det virala genomet till den genomiska 5'-ändan. Gällande cellinfektion innehåller VP1 essentiell information inklusive enzymatisk aktivitet från fosfolipas A2. Själva inbindningen till den aktuella cellen sker därmed via VP1 och via transferrin receptor typ I (Truyen & Parrish, 2013). NS2 spelar istället en viktig roll gällande ihopsättning av virus i cellen samt nukleär transport (Truyen & Parrish, 2013). Det huvudsakliga målet för den antikroppsmedierade immuniteten utgörs av kapsidens ”toppar och dalar”. FPV kan trots detta penetrera en värdcell och replikera inom denna i närvaron av neutraliserande antikroppar (Lamm & Rezabek, 2008).

Patogenes

Parvovirus kräver närvaron av snabbt delande celler i S-fasen för att kunna genomgå replikation. Virusreplikationen sker därför främst i mitotiskt aktiv vävnad (Truyen *et al.*, 2009). Vad som utgör denna vävnad kan dock skilja sig beroende på om individen som infekteras är adult eller fetal/neonatal (Parrish, 1995).

Infektion hos katter äldre än sex veckor

FPV infekterar fekal-oralt via kroppsvätskor, feaces, annat smittförande material och loppor (Lamm & Rezabek, 2008). FPV är i hög grad resistent i miljön och kan överleva i upp till ett år i kontaminerat organiskt material. Utifrån miljön kan smittan effektivt spridas vidare via händer, skor och klädsel vilket därmed innebär en viktig smittkälla för innekatter som saknar närkontakt med andra katter (Steutzer & Hartmann, 2014). Prevalensen av kattpest kan också skilja sig markant mellan olika regioner världen över, beroende på variationer i både smittryck och vaccinationsprogram (Mende *et al.*, 2014).

Inom 24 timmar efter intranasal eller oral infektion av FPV kan viruset påbörja sin replikation i orofarynx lymfoida vävnad (Litster & Benjamirut, 2014). Parenterala infektionsvägar är dock även möjliga (Parrish, 1995). Infektionen kommer inom 2-7 dagar att sprida sig i kroppen och inducera virusspridning via blodet, så kallad viremi. Den virala replikationen sker främst i mitotiskt aktiv vävnad vilket utgörs av lymfoid vävnad, benmärg och intestinal mukosa (Steutzer & Hartmann, 2014). Virusets replikation i lymfoid vävnad sker främst i lymfknutornas germinalcenter och i thymus cortex. Infektionen inducerar immunosuppression

genom cellulär depletion och lymfopeni till följd av lymfocytolys och indirekt via lymfocytmigration till olika vävnader (Parrish, 1995). I benmärgen sker replikation i progenitorceller, vilket påverkar samtliga myeloida cellpopulationer. Detta ger upphov till panleukopeni som är klassiskt associerad med kattpest (Steutzer & Hartmann, 2014). Panleukopeni definieras som när blodvärdet för leukocyter är $\leq 1000-2000/\mu\text{L}$ och antalet neutrofiler är $< 200/\mu\text{L}$ (Parrish, 1995). Referensvärden för katt ligger mellan 5500-19500 leukocyter/ μL och 2500-12500 neutrofiler/ μL (Merck Manuals, 2012). Lymfocytantalet minskar vid panleukopeni medan eosinofiler, basofiler, monocyter och erythrocyter är relativt opåverkade (Parrish, 1995). Eventuellt kan trombocytopeni förekomma med en nonregenerativ anemi vilket har setts hos tillfrisknade patienter. Ikterus har i enstaka fall även setts förekomma i samband med ökande halter av bilirubin (Lamm & Rezabek, 2008).

En av de mest affekterade platserna vid infektion av FPV är epitelcellerna i tarmens intestinala kryptor. Infektionen ger där upphov till en segmentell enterit med multifokal nekros (Lamm & Rezabek, 2008). Virusinfektionen med dess förlust av epitel kommer leda till ett tillplattat och attenuerat epitel med förkortade villi. Detta kommer resultera i en försämrad osmotisk reglering, vilket orsakar diarré som ofta är hemorragisk och innehåller mukus. Ett möjligt upptag av bakteriella endotoxiner i tarmen kan resultera i dehydrering och feber. Infektionen av FPV kan också förvärras av saminfektioner med bakterier eller intestinala parasiter. Under den intestinala delen av sjukdomen kan virus spridas med upp till 10^7-10^9 infektiösa viruspartiklar/g feaces (Parrish, 1995). Både den virala sjukdomen och den cytokinmedierade celldöden som virusinfektionen resulterar i bidrar till utvecklingen av klinisk sjukdom (Lamm & Rezabek, 2008).

Fetal och neonatal infektion

FPV kan även infektera foster *in utero*. Infektion under den tidiga delen av dräktigheten resulterar i regel i fetal död, resorption, abort eller mumifierade foster. Infektion under den senare delen av dräktigheten ger istället upphov till neuronal skada i cerebrum, cerebellum, retina och optiska nerver. Cerebellum genomgår essentiell utveckling under sen dräktighet och första tiden post partum vilket innebär att en störning under denna tid kan ge upphov till allvarliga defekter. Infekteras en kattunge av FPV innan den är nio dagar gammal utvecklas i regel cerebellär hypoplasi (Steutzer & Hartmann, 2014). Utöver cerebellär hypoplasi förekommer även hydrocefalus, hydranencefali och retinal dysplasi (Lamm & Rezabek, 2008). Påverkan kan också ses på thymus, mesenteriska lymfknotor och mjälte (Csiza *et al.*, 1971). Den typiska enteriten som påvisas hos adulta djur förekommer inte hos unga individer (Parrish, 1995). Vissa kattungar som infekteras *in utero* förblir dock kliniskt friska, vilket kan ha sin grund i medfödd motståndskraft mot viruset eller förvärvandet av MDA. Trots att dessa kattungar framstår vara friska kan de ändå utsöndra virus i upp till två månader post partum (Steutzer & Hartmann, 2014).

Den cerebellära hypoplasin som påvisas vid fetal och neonatal infektion är relaterad till förstörelsen av Purkinjeceller. Det har dock även påvisats viralt DNA från parvovirus i neuron utöver Purkinjeceller. Detta innebär att trots att neuron är terminalt differentierade förefaller

parvovirus ha förmågan att replikera i dessa celler (Url *et al.*, 2002). FPV har även påvisats i ett antal katter som har dött från kardiomyopati, vilket indikerar att viruset också kan spela en roll i patogenesen av hjärtsjukdomar hos katter. Denna teori är dock ännu inte bekräftad (Steutzer & Hartmann, 2014).

Kliniska symptom

Infektion hos katter äldre än sex veckor

Inkubationstiden för kattpest är 4-5 dagar och därefter kan utvecklingen av symptom hastigt fortskrida (Lamm & Rezabek, 2008). De kliniska symptomen är till stor del beroende av individuella variationer som exempelvis ålder, immunstatus och konkurrerande infektioner. Sjukdomen kan variera sitt uttryck med allt från subklinisk infektion till perakut infektion med plötslig död (Kruse *et al.*, 2010). Perakuta infektioner kan resultera i död inom 12 timmar till följd av septisk chock, dehydrering och hypotermi. Symptomen kan dock även vara minimala eller fullständigt frånvarande (Litster & Benjanirut, 2014). Vanligast är att infektionen uttrycks i dess akuta form med icke-specifika symptom som feber, depression och anorexi. Det är vanligt att katter påvisar kräkningar som är orelaterade till ätande och mer sällan, vid ett senare skede, en vattnig hemorragisk diarré. Vissa katter kan påvisa extrem dehydrering vilket kan ge upphov till progressiv svaghet och depression, särskilt i samband med anorexi, kräkning och diarré (Steutzer & Hartmann, 2014). Utöver redan nämnda symptom kan patienten även påvisa bleka slemhinnor, orala ulcerationer, ömmande buk vid palpation, feaceskontaminerad perianal region och mer sällan bakteriemi (Sykes, 2014). Ikterus kan ses i enstaka fall (Lamm & Rezabek, 2008).

Fetal och neonatal infektion

Kattungar som infekteras av FPV är relativt alerta men påvisar cerebellära neurologiska symptom. Hur dessa neurologiska symptom yttrar sig kan skilja sig även inom en kull med kattungar. Klassiska symptom är ataxi, hypermetrisk rörelser, inkordination, tremor och blindhet. Mer sällan ses också en skada på förhjärnan vilket ger symptom såsom epileptiska anfall, beteendeförändringar och nedsatta posturala reaktioner (Steutzer & Hartmann, 2014). Utöver redan nämnda symptom kan patienten i vissa fall uppvisa en bredbent ställning, onormal hållning av bålen ”truncal sway” och frånvaro av hotreflex. Retinan kan påvisa veckningar, degeneration med diskreta gråa fläckar och hypoplasi av optiska nerver (Sykes, 2014).

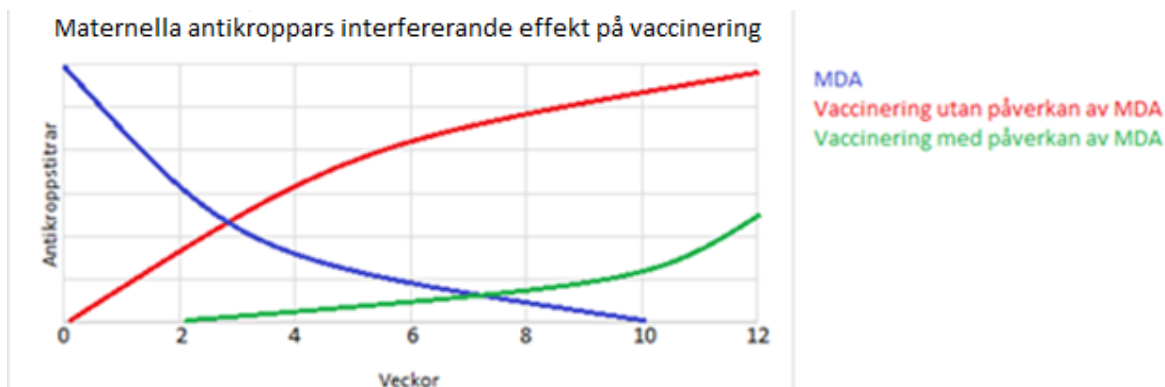
Immunoprophylax

Maternell immunitet

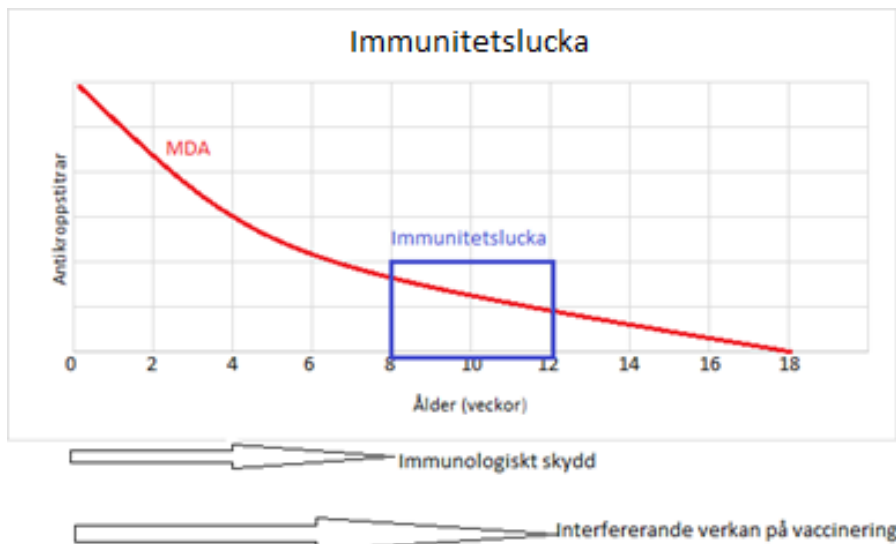
Immunitet mot FPV kan överföras från kattmoder till unger i form av maternella antikroppar (MDA) via råmjölk (colostrum). Maximal absorption av colostrum sker under den åttonde timmen av kattungens liv. Efter detta ersätts de absorberande cellerna i tarmen med andra celltyper, som saknar den antikroppstransporterande förmågan. Kattungen uppnår i regel 50 % av moderns immunitet och detta bidrar med ett essentiellt skydd under kattens första tid i livet (Truyen *et al.*, 2009). Aspekter som hur mycket colostrum som intas, kvalitén av colostrum och även tiden för amning påverkar styrkan av den maternella immuniteten. Gällande homogena

kullar med en jämn fördelning av colostrum induceras en liknande immunitet inom hela kullen (Jakel *et al.*, 2012). Kattmödrar som lever i miljöer med högre risk för smitta och som troligtvis har genomgått en naturlig infektion med FPV, kan bidra med höga halter av MDA som därmed inger ett starkt immunologiskt skydd mot infektion. Kattmödrar kan också vaccineras inför en parning, för att maximera sin produktion av antikroppar. Antikroppar av typen IgG kan även passera över kattens endoteliochoriala placenta. Denna passage sker dock bara under den sista trimestern av dräktigheten och utgör endast 10 % av den maternella immuniteten. Av denna anledning är just intag av colostrum av särskilt stor vikt (Truyen *et al.*, 2009).

Maternella antikroppar har dock nackdelen att kunna interferera med den aktiva immuniseringen som sker via vaccinering (Jakel *et al.*, 2012). MDA hämmar övrig syntes av antikroppar via ett system av negativ feedback. Mekanismen verkar via den inhiberande B-cells receptorn CD32b (FcγRIIb) som kan binda upp närvarande antikroppar och effektivt förhindra aktivering av B-celler (Figur 1) (Tizard, 2013a). Den biologiska halveringstiden för MDA är ca 10 dagar och skyddande antikroppstitrar kan upprätthållas tills kattungen är ca 6-8 veckor gammal. När kattungen är 8-12 veckor gammal kommer det därmed uppstå en immunitetslucka där MDA tillför ett otillräckligt skydd mot infektion, men kvarstående antikroppar fortfarande kan interferera med vaccinering (Figur 2) (Truyen *et al.*, 2009). Immunitetsluckan kan beskrivas som den kritiska tiden för kattpest och det är under denna tid som en ökning i antalet sjukdomsfall kan observeras (Jakel *et al.*, 2012).



Figur 1 MDA verkar interfererande på vaccinering via negativ feedback. Efter Tizard (2013a).



Figur 2 Under immunitetsluckan tillför MDA ett otillräckligt skydd mot infektion men dess förmåga att interferera med vaccinering kvarstår. Efter Truyen *et al* (2009).

Aktiv immunitet

Passiv immunitet kan övergå i aktiv immunitet via vaccinering eller naturlig infektion (Truyen *et al.*, 2009). Vaccinering kan antingen baseras på avdödat vaccin eller modifierat levande vaccin (MLV). Det är dock främst MLV som används i dagsläget, då inaktiverade vaccin ger låga nivåer av relativt kortlivade antikroppar, vilket inducerar ett sämre skydd mot klinisk sjukdom (Truyen & Parrish, 2013). MLV infekterar värdceller och kommer i dessa genomgå viral replikation vilket triggar ett Th1 svar med CD8+ cytotoxiska T-celler (Tizard, 2013b). MLV kan inducera både en systemisk antikroppsproduktion, en lokal IgA antikroppsproduktion i mukosan och både en systemisk och lokal cell-medierad immunitet. Denna immunitetsutveckling liknar till stor del den som utvecklas vid naturlig infektion (Richards *et al.*, 2006). MLV kan generera en snabb produktion av cytokiner och interferoner och därmed också en snabb fokusering av antigen i dendritiska celler i lymfoid vävnad. Därmed utvecklas en effektiv och skyddande immunitet (McVey & Shi, 2010). Enligt Steutzer & Hartmann (2014) kan korrekt vaccinering med MLV tillföra skydd mot infektion av FPV under en period av 7 år eller längre.

Jas *et al* (2009) beskriver att vaccination med MLV inducerar en effektiv serokonvertering med neutraliserande antikropstitrar redan en vecka efter vaccination. Antikropstitrarna ligger under denna period omkring $2.4 \log_{10}$ och två veckor senare ligger titrarna så högt som $4.1 \log_{10}$. Vaccinerade individer har också jämförts med kontroller gällande virusutsöndring. Vaccinering påvisar då en positiv korrelation med minskad virusutsöndring efter exponering av smittoämne (challenge). Vaccination mot FPV reducerade exkretionstitrar med flera \log_{10} . Inför challenge en vecka post vaccination påvisar individer $<4.5 \log_{10}$ DNA kopior av virusarvs massa. Dessa låga nivåer kommer att kvarstå även två dagar efter challenge med $<5.1 \log_{10}$ DNA kopior och under detektionsnivåer ($4.2 \log_{10}$) från dag 6-14.

Enligt Sykes (2014) kan även avdödat vaccin tillföra en långvarig immunitet då challenge 7.5 år efter vaccination fortfarande var associerat med skydd mot smitta och klinisk sjukdom (Sykes, 2014). Avdödat vaccin kommer istället att verka som exogent antigen och inducera ett immunsvaret som domineras av CD4+ T-celler och ett Th2 svar. Ett Th2 svar är inte det mest optimala för virusinfektioner, men det är ändå en säker immunreaktion. För att förbättra effektiviteten av inaktiverade vaccin används ofta adjuvans. Adjuvans kan i sin tur stimulera immunsvaret antingen i riktningen mot ett Th1 eller Th2 svar (Tizard, 2013b). Generellt ger avdödat vaccin ett långsammare inducerat immunförsvar och immuniteten utgörs främst av systemisk antikropsproduktion med liten eller obefintlig produktion av IgA på mukosa. Den cellmedierade immuniteten är också främst begränsad till T-hjälpar celler. Avdödade vaccin är därför särskilt bristfälliga på slemhinnor i respirationsvägar och GI-kanal, vilket gör att avdödat vaccin därmed inte är optimalt gällande FPV som infekterar intestinalceller. Överlag anses avdödade vaccin dock vara mer säkra då risken alltid finns att vaccinering med MLV inducerar klinisk sjukdom och i värsta fall återgång till ett smittsamt och patogent virus (Richards *et al.*, 2006). Av denna anledning är avdödat vaccin ett bättre alternativ för immunosupprimerade individer och kattungar yngre än fyra veckor som riskerar att utveckla kliniska symptom samt även dräktiga mödrar som riskerar att smitta sina foster (Sykes, 2014).

Det är av stor vikt att genomföra vaccineringen vid en optimal tidpunkt för att göra den kritiska perioden för kattpest kortast möjligt. Beräkning av denna tidpunkt kan göras utifrån moderns antikropstitrar eller utifrån ungens titrar innan vaccination. Kattungar som har titrar med MDA som är $\geq 1:10$ kommer troligtvis inte att serokonvertera. MDA bör därför understiga detta värde innan första vaccinationen genomförs. Kullsyskon är generellt mottagliga för vaccinering vid samma tidpunkt (Jakel *et al.*, 2009). En lyckad vaccinering med effektiv och snabb serokonvertering är mycket viktig i högriskmiljöer eller när MDA inte längre skyddar mot infektion av FPV (Jas *et al.*, 2009). Enligt SVA:s rekommendationer bör kattungar vaccineras vid 7-8 veckors ålder vilket anses vara en optimal tid för att undvika interfererande MDA och minimera risken för sjukdomsutbrott. Kattungen bör sedan återvaccineras vid 12 veckors ålder för att optimera ett långvarigt immunologiskt skydd. Vid användning av avdödat vaccin bör det ske två vaccinationer efter 12 veckors ålder med 2-4 veckors intervall mellan injektionerna. Ytterligare vaccination kan vara lämpligt vid 14-16 veckors ålder i områden med högt smittryck. Detta för att minimera risken för interfererande MDA. Katten bör sedan återvaccineras vid ett års ålder och därefter i intervall om tre år (SVA, 2013). Vid grundvaccinering av vuxen katt krävs endast en vaccination (SVS & SVA, 2003).

Dawson *et al* (2001) företräder istället ett tidigare vaccinationsschema med start redan vid 6 veckors ålder. Detta skulle främst vara fördelaktigt gällande kattungar efter ovaccinerade mödrar som heller inte tros ha genomgått naturlig infektion. Dessa individer uppnår lägre titrar av MDA vilket inducerar en tidigare immunitetslucka. Tidig vaccination kan också vara ett bra alternativ för kattungar i högriskmiljöer. Levande vaccin bör som tidigare nämnts dock inte ges till kattungar innan fyra veckors ålder, då det finns risk för utveckling av klinisk sjukdom i form av cerebellär hypoplasia (Dawson *et al*, 2001). Det finns också företrädare för ett senare vaccinationsschema. Detta för att det förekommer kattungar som förblir seronegativa trots upprepade vaccineringar och därmed också förblir oskyddade mot kliniskt uttryck av kattpest.

Ytterligare en vaccination efter 16 veckors ålder och eventuellt också en tidigare boostervaccination vid 6 månader kan då vara fördelaktigt (Truyen & Parrish, 2013). Seronegativa kattungar helt utan MDA har dock under kontrollerade förhållanden vaccinerats under ett enstaka tillfälle. Detta har då varit tillräckligt för ett komplett och långlivat skydd mot FPV (Truyen & Parrish, 2013).

Passiv immunitet

Ytterligare en form av immunisering är administrering av antiserum innehållande antikroppar mot FPV. Detta ger upphov till en passiv immunitet med ett effektivt men kortvarigt skydd mot klinisk sjukdom. Administrering av antiserum kan vara fördelaktigt för kattungar efter ovaccinerade mödrar eller efter mödrar utan känd vaccinationshistoria. Det kan även vara fördelaktigt vid ett försämrat intag av colostrum, på platser med högt smittryck och vid sjukdomsutbrott. Antiserat som ofta är av ekvint ursprung administreras subkutant eller intraperitonealt och skyddar den aktuella katten i 2-4 veckor. Den efterföljande vaccineringen bör dock ske tidigast tre veckor efter immunisering för att inte fördröja utvecklingen av det aktiva immunförsvaret. Ytterligare en möjlighet för passiv immunisering är tillförande av immunserum innehållande blod från friska och vaccinerade donatorkatter. Detta kan på ett liknande sätt verka profylaktiskt mot sjukdomsutbrott, men durationen av detta är mer okänt (Truyen *et al.*, 2009).

Administrering av rekombinant felint interferon- ω har föreslagits som profylaktisk behandling och passiv immunisering mot FPV. Generellt verkar interferoner antiviralt, antiproliferativt, antiinflammatoriskt och immunomodulerande. Detta skulle i teorin kunna användas som terapeutisk behandling mot kattpest för att motverka kliniskt uttryck av sjukdom, men en sådan effekt har dock ännu inte påvisats hos katt. Rekombinant felint interferon- ω har dock en påvisad funktion gällande reduktion av den inflammatoriska responsen och aktivering av immunförsvaret. Detta preparat kan därmed fylla en funktion gällande introduktion av kattungar till högriskmiljöer. Denna behandling verkar dock endast kortsiktigt och bör alltid efterföljas av vaccinering (Paltrinieri *et al.*, 2007).

Immunosupprimerade individer

Immunosuppression är ytterligare en faktor som kan verka interfererande vid vaccinering. Denna immunosuppression kan ha sin grund i en försämrad näringsstatus, miljömässig stress, genetiska och förvärvade immundefekter, systemisk sjukdom, annan infektion eller konkurrerande administration av immunosuppressiva läkemedel eller cytostatika. MLV bör ges med återhållsamhet till katter som påvisar immunosuppression, då risken finns för utveckling av klinisk sjukdom (Truyen *et al.*, 2009).

Ett exempel på en sjukdom som inducerar en generaliserad immunosuppression med försämrad antikroppsproduktion är kronisk njursjukdom (CKD). Vid CKD fås en försämrad glomerulär filtrationshastighet (GFR) vilket motverkar utvecklandet av höga antikroppstitrar vid vaccinering. Undernäring och kronisk uremi kan bidra till det försämrade immunförsvaret vid CKD (Mende *et al.*, 2014). Generellt bör individer som påvisar kronisk sjukdom dock

vaccineras i samma utsträckning som friska patienter. Förekommer istället akut sjukdom eller feber bör vaccination undvikas (Truyen *et al.*, 2009). Cancer är också associerat med en generell immunosuppression och en försämrad produktion av antikroppar kan därmed ses vid neoplasier. Vissa läkemedel som glukokortikoider kan också påverka produktionen av antikroppar vid vaccinering, särskilt om det gäller mer långsiktig behandling (Mende *et al.*, 2014). Behandling med glukokortikoider bör därför undvikas i samband med vaccinering (Truyen *et al.*, 2009).

Katter som är seropositiva för Felint Leukemivirus (FeLV) kan påvisa immunosuppression, men dessa katter bör fortfarande vaccineras i normal utsträckning. Det finns dock risk att immunförsvaret som utvecklas är otillräckligt och det kan därför krävas upprepade vaccineringar. Avdödat vaccin bör användas, för att minimera risken för utveckling av klinisk sjukdom. Katter som är seropositiva för Felint immunbristvirus (FIV) kommer vara oförmögna att utveckla ett normalt immunförsvar under den terminala delen av sjukdomen. Seropositiva individer som istället anses ”friska” kan dock inducera ett korrekt immunförsvar, men risken finns att detta immunförsvar är försenat eller av otillräcklig styrka. Risken finns också att FIV progriderar i takt med att skyddet mot FPV ökar. Därför bör katter infekterade med FIV endast vaccineras om de befinner sig i högriskmiljöer och endast med avdödat vaccin (Truyen *et al.*, 2009).

Diagnostik

Diagnosen för kattpest ställs utifrån en kombination av kliniska symptom och bekräftande laboratoriesvar. Ett sätt att diagnosticera FPV är via virusisolering utifrån blod eller avföring. Mer rutinmässigt används istället kommersiella latexagglutinations eller immunokromatografiska tester som detekterar FPV utifrån feaces (Truyen *et al.*, 2009). Det finns även tester som utifrån feaces kan detektera både FPV och CPV-2, då dessa två virus påvisar stor antigenisk likhet (Steutzer & Hartmann, 2014). En metod som tidigare varit välanvänd var elektronmikroskopi, som idag ersatts av mer effektiva alternativ (Truyen *et al.*, 2009). PCR av blod, feaces eller infekterad vävnad kan användas som bekräftelse på övriga tester (Steutzer & Hartmann, 2014). Antikroppar mot FPV kan också detekteras via ELISA eller indirekt immunofluorescence. Dessa tester differentierar dock inte mellan antikroppar som producerats vid infektion och vaccination. Falskt negativa svar kan påvisas 1-14 dagar efter vaccination (Truyen *et al.*, 2009). Falskt positiva svar kan istället påvisas strax efter en infektion med ett annat antigen, då testernas sensitivitet kan försämrats i närvaron av antikroppar (Litster & Benjamirut, 2014).

Behandling

En patient med bekräftad kattpest bör hållas isolerad under en period av två veckor för att minimera smittspridning. FPV är mycket stabilt i miljön vilket innebär att noggrann desinfektion är nödvändigt för att avlägsna smittan. En noggrann rengöring med efterföljande desinficerande produkter innehållande kalium-peroxymonosulfat, väteperoxid, perättiksyra, formaldehyd, natriumhypoklorit eller natriumhydroxid kan avlägsna FPV i miljön.

Kontaminerade burar, kattlådor, matskålar, skor och kläder kan alla bidra till smittspridning och bör därför genomgå sanering (Steutzer & Hartmann, 2014).

Ett bra omhändertagande med understödjande behandling under denna period kommer att minska mortaliteten hos patienten. En del av denna behandling kan vara återställande av vätskebalans, elektrolytbalans och syra-bas-balans via intravenöst dropp. Intag av mat och vatten uppmuntras så länge individen inte upplever kräkningar och i mer extrema fall kan parenteral tillförsel av näring administreras (Truyen *et al.*, 2009). Läkemedel i form av antiemetika eller GI-skyddande läkemedel används regelbundet (Steutzer & Hartmann, 2014). En vanlig effekt till följd av tarmskadan är att intestinala bakterier tar sig till blodbanan. Den begynnande bakteriemin kan då tillsammans med neutropeni ge upphov till sepsis hos immunosupprimerade individer. Antibiotikabehandling bör då övervägas (Truyen *et al.*, 2009). Sekundära tarminfektioner bör undvikas i största möjliga mån då de kan förvärra infektionen (Lamm & Rezabek, 2008). Eventuellt kan katten ges B-vitamin för att motverka tiaminbrist. Blodtransfusion kan ges för att motverka hypoproteinemi och plasmatransfusion i kombination med heparin kan minska risken för disseminerade intravaskulära koagulopatier (DIC) (Truyen *et al.*, 2009). Interferon- ω har använts som antiviral terapi vid infektion med parvovirus hos hund. Effekten har dock ännu inte utvärderats på katt (Steutzer & Hartmann, 2014).

Prognos

Mortaliteten är 25-90 % gällande akut infektion av kattpest och upp till 100 % vid perakut infektion (Kruse *et al.*, 2010). Kattungar påvisar en mortalitet över 90 % (Truyen *et al.*, 2009). Katter som överlever de första fem dagarna av behandling brukar också överleva hela sjukdomsprocessen och återhämta sig inom några veckor. Dödsorsaken brukar vanligen vara komplikationer associerade med sekundära bakteriella infektioner, dehydrering, septikemi och DIC. Leukopeni, trombocytopeni, hypoalbuminemi och hypokalemi utgör alla negativa prognostiska faktorer för kattpest (Kruse *et al.*, 2010). Dödsfall föregås i regel av cirkulationschock (Litster & Benjanirut, 2014).

DISKUSSION

Kattpest är en mycket aktuell sjukdom som regelbundet ger upphov till sjukdomsutbrott över hela landet, särskilt i områden med högt smittryck och ovaccinerade katter (Sveriges veterinärmedicinska sällskap & Sveriges veterinärmedicinska anstalt, 2003). Faktum är dock att de katter som vaccineras enligt aktuella rekommendationer inte genomgående utvecklar ett fullständigt immunologiskt skydd mot klinisk sjukdom och utsöndring av virus (Truyen *et al.*, 2009). Detta är ett allvarligt problem och mer heltäckande vaccinationsrutiner bör utvecklas för att skapa en förbättrad kontroll av smittspridning och motverkande av sjukdomsutbrott. En aspekt som kan interferera med vaccinering är den maternella immuniteten som överförs från kattmoder till ungar via colostrum (Jakel *et al.*, 2012). MDA kan upprätthålla skyddande antikroppstitrar tills kattungen är 6-8 veckor gammal och därefter påbörjas en immunitetslucka där MDA är otillräckligt för att skydda mot infektion, men fortfarande kan interferera med vaccinering (Truyen *et al.*, 2009). Detta är därför en mycket kritisk tid där vaccination bör ske

tidigast möjligt för att motverka klinisk sjukdom, men samtidigt kunna inducera en effektiv serokonvertering (Jakel *et al.*, 2012).

Beräkning av en optimal initial vaccination kan göras utifrån moderns antikroppstitrar eller kattungens titrar av MDA innan vaccinering. Denna metod är dock omständlig att genomföra för varje enskild individ och generalisering mellan individer går inte att genomföra mer än eventuellt inom en kull med kattungar (Jakel *et al.*, 2012). Utifrån moderns historia av vaccination och eventuell infektion går det dock att göra individuella uppskattningar av MDA. Utifrån detta kan därmed mer individualiserade vaccinationsrutiner utvecklas. Ett tidigare vaccinationsschema skulle exempelvis vara fördelaktigt för kattungar med låga halter av MDA eller kattungar i högriskmiljöer. En sådan vaccination skulle påbörjas redan vid sex veckors ålder istället för vid 7-8 veckors ålder, vilket skulle minska risken för infallande i klinisk sjukdom (Dawson *et al.*, 2001). På ett motsvarande sätt skulle ett senare vaccinationsschema vara fördelaktigt för individer med höga halter av MDA som inte serokonverterar vid normala vaccinationsrutiner. I dessa situationer tillför ytterligare en vaccination vid 16 veckors ålder och en tidigare booster vid 6 månader en förbättrad möjlighet för utvecklingen av ett effektivt immunologiskt skydd (Truyen & Parrish, 2013).

För att förbättra förutsättningarna för vaccinering ytterligare är valet av vaccin av stor vikt. Det är främst MLV som nyttjas och detta påvisar bättre effektivitet med mer långlivad antikropsproduktion jämfört med avdödat vaccin (Truyen & Parrish, 2013). MLV påvisar många ytterligare fördelar som exempelvis dess förbättrade förmåga att överkomma MDA jämfört med avdödat vaccin (Jas *et al.*, 2009). MLV ger generellt även upphov till ett Th1 svar och påvisar stor likhet med en naturlig infektion, vilket ger upphov till en korrekt immunitetsutveckling (Tizard, 2013). Avdödat vaccin påvisar också nackdelen att ha en försämrad förmåga att producera IgA på mukosa, vilket är av stor vikt vid just infektion med FPV (Richards *et al.*, 2006). Överlag uppvisar därför MLV stora fördelar gentemot avdödat vaccin gällande flera aspekter, men faktum kvarstår att MLV alltid tillför risken att inducera klinisk sjukdom, vilket är något som inte bör förglömmas (Richards *et al.*, 2006).

Ännu en faktor som kan verka interfererande med vaccination är immunosuppression. Avdödat vaccin kan vara det enda alternativet för dessa patienter som påvisar en förhöjd risk gällande infallande i klinisk sjukdom vid vaccinering. När dessa individer vaccineras finns också risken att immunitetsutvecklingen är otillräcklig för att skydda mot framtida infektion, vilket därmed bidrar med ytterligare problematik gällande profylax av kattpest (Truyen *et al.*, 2009). Innan vaccination är genomförbart kan istället passiv immunisering fungera som god profylax. Detta kan vara i form av rekombinant interferon- ω som aktiverar immunförsvaret och reducerar den inflammatoriska responsen (Paltrinieri *et al.*, 2007). Passiv immunisering kan även utgöras av antiserum innehållande antikroppar mot FPV och immunserum från vaccinerade donatorkatter. Dessa alternativ kan därmed vara en god idé vid förekomst av interfererande MDA och en samtidig risk för infektion av FPV (Truyen *et al.*, 2009).

Ytterligare en utmaning berörande kattpest gäller diagnosticerandet av denna sjukdom som kan variera sitt kliniska uttryck. Denna variation har sin grund i att viruset påvisar olika affinitet för

celltyper, beroende på om infektionen sker hos fetala och neonatala eller adulta individer (Truyen *et al.*, 2009). FPV har generellt affinitet för mitotiska celler som hos adulta individer utgörs av lymfoida celler, intestinala celler och celler i benmärgen. Vanligast förekommande är dock fetal eller neonatal infektion där nervsystemets utveckling står i fokus och det är där den huvudsakliga replikationen sker (Parrish, 1995). Gällande adulta individer ses främst immunosuppression, panleukopeni (Parrish, 1995) och segmentell enterit (Lamm & Rezabek, 2008). Vanligen uttrycks sjukdomen i dess akuta form med feber, anorexi och depression. I ett tidigt skede kan kräkningar förekomma som senare kan övergå i mukusinhållande och hemorragisk diarré (Steutzer & Hartmann, 2014). Fetal eller neonatal infektion ger istället en neuronal påverkan som främst yttrar sig som cerebellär hypoplasia (Steutzer & Hartmann, 2014). Klassiska symptom är ataxi, hypermetriska rörelser, inkordination, tremor och blindhet (Steutzer & Hartmann, 2014). En snabb diagnosticering möjliggör också en snabbt insatt terapeutisk behandling. Detta kan innebära skillnaden mellan liv och död, särskilt gällande mycket unga individer som kan påvisa en mortalitet på över 90 % (Kruse *et al.*, 2010).

SLUTSATS

Slutligen kan nämnas att kattpest är en vida spridd sjukdom som främst drabbar unga katter och då yttrar sig via neurologiska symptom. Sjukdomen kan dock även drabba äldre katter med varierande symptom från gastrointestinalkanal, lymfoid vävnad och benmärg. Svårigheter förekommer gällande vaccinering då faktorer som MDA och immunosuppression verkar interfererande. Varje patient bör därför bedömas individuellt utifrån MDA och immunstatus för att möjliggöra effektiv vaccinering och därmed minimera risken för utbrott i svenska regioner.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Csiza, C.K., De Lahunta, A., Scott, F.W., Gillespie, J.H. (1971). Pathogenesis of Feline Panleukopenia Virus in Susceptible Newborn Kittens. *Infection and Immunity*, 3: 838-846.
- Dawson, S., Willoughby, K., Gaskell, R.M., Wood, G., Chalmers, W.S.K. (2001). A field trial to assess the effect of vaccination against feline herpesvirus, feline calicivirus and feline panleukopenia virus in 6-week-old kittens. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 3: 17-22.
- Jakel, V., Cussler, K., Hanschmann, K.M., Truyen, U., König, M., Kamphius, E., Duchow, K. (2012). Vaccination against Feline Panleukopenia: implications from a field study in kittens. *BMC Veterinary Research*, 8: 62.
- Jas, D., Aeberlé, C., Lacombe, V., Guiot, A.L., Poulet, H. (2009). Onset of immunity in kittens after vaccination with a non-adjuvanted vaccine against feline panleukopenia, feline calicivirus and feline herpesvirus. *The Veterinary Journal*, 182: 86-93.
- Kruse, B.D., Unterer, S., Horlacher, K., Sauter-Louis, C., Hartmann, K. (2010). Prognostic Factors in Cats with Feline Panleukopenia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24: 1271-1276.
- Lamm, C.G., Rezabek, G.B. (2008). Parvovirus infection in Domestic Companion Animals. *Veterinary Clinics Small Animals Practice*, 38: 837-850.
- McVey, S., Shi, J. (2010). Vaccines in Veterinary Medicine: A Brief Review of History and Technology. *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice*, 3: 381-392.
- Mende, K., Steutzer, B., Sauter-Louis, C., Homeier, T., Truyen, U., Hartmann, K. (2014). Prevalence of antibodies against feline panleukopenia virus in client-owned cats in Southern Germany. *The Veterinary Journal*, 199: 419-423.
- Merck Manuals (Mars 2012). *Hematologic Reference Ranges*.
http://www.merckmanuals.com/vet/appendixes/reference_guides/hematologic_reference_ranges.html#top (2015-03-15)
- Litster, A., Benjanirut, C. (2014). Case series of feline panleukopenia virus in animal shelter. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16(4): 346-353.
- Paltrinieri, S., Crippa, A., Comerio, T., Angioletti, A., Roccabianca, P. (2007). Evaluation of inflammation and immunity in cats with spontaneous parvovirus infection: Consequences of recombinant feline interferon- ω administration. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 118: 68-74.
- Parrish, C. (1995). Pathogenesis of feline panleukopenia virus and canine parvovirus. *Baillière's Clinical Haematology*, 8: 57-71.
- Richards, J.R., Elston, T.H., Ford, R.B., Gaskell, R.M., Hartmann, K., Hurley, K.F., Lappin, M.R., Levy, J.K., Rodan, I., Scherk, M., Schultz, R.D., Sparkes, A.H. (2006). American Association of Feline Practitioners (AAFP) Feline Vaccine Advisory Panel Report. *Journal Of The American Veterinary Medical Association*, 9: 1405-1441.
- Stuetzer, B., Hartmann, K. (2014). Feline parvovirus infection and associated diseases. *The veterinary Journal*, 201: 150-155.
- Sveriges veterinärmedicinska anstalt (2009). *Grundvaccination av hund och katt*.
http://www.sva.se/upload/Redesign2011/Pdf/Djurhalsa/Hund/Grundvacc_2009.pdf (2015-02-18)
- Sveriges Veterinärmedicinska Sällskap, Sveriges Veterinärmedicinska Anstalt (2003). *Vaccination av hund och katt i Sverige*.

http://www.sva.se/upload/Redesign2011/Pdf/Djurhalsa/Katt/vacc_hund_katt_sv.pdf (2015-02-18)

Sykes, J.E. (2014). Feline Panleukopenia virus infection and other viral enteritides. I: Sykes, J.E. *Canine and feline infectious diseases*. Elsevier Saunders: St Louis, 187-194.

Tizard, I. (2013a). Regulation of Adaptive Immunity. I: Tizard, I. *Veterinary Immunology*. Elsevier Saunders: St Louis, 209-224.

Tizard, I. (2013b). Vaccines and their production. I: Tizard, I. *Veterinary Immunology*. Elsevier Saunders: St Louis, 258-271.

Truyen, U., Addie, D., Belák, S., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., Gruffydd-Jones, T., Hartmann, K., Hosie, M.J., Lloret, A., Lurtz, H., Marsilio, F., Grazia Pennisi, M., Radford, A.D., Thiry, E., Horzinek, M.C. (2009). Feline Panleukopenia. ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11: 538-546.

Truyen, U., Parrish, C.R. (2013). Feline panleukopenia virus: Its interesting evolution and current problems in immunoprophylaxis against a serious pathogen. *Veterinary Microbiology*, 165: 29-32.

Url, A., Uruyen, U., Rebel-Bauder, B., Weissenböck, H., Schmidt, P. (2002). Evidence of Parvovirus Replication in Cerebral Neurons of Cats. *Journal of clinical microbiology*, 41: 3801-3805.